FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1907 N° 407

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 17 juillet 1907, à 1 heure

PAR

Constantin VAYANOS

Contribution à l'étude physiologique

DE

QUELQUES ACIDES MONOAMINÉS

Président : M. POUCHET, *Professeur.*

Juges : MM. GAUTIER, *Professeur.*
GARIEL, *Professeur.*
André BROCA, *Agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
1, rue Casimir-Delavigne, 1

1907

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM
Anatomie	.....
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	HUTINEL BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	.....
Opérations et appareils	SEGOND.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des Enfants	GRANCHER
Clinique de pathol. mentale et des malad. de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU TERRIER BERGER. RECLUS.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD.
	.....
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM	MM	MM	MM
AUVRAY.	DESGREZ.	LEGRY.	PROUST.
BALTHAZARD.	DUPRE	LEGUEU	RENON.
BRANCA	DUVAL.	LEPAGE	RICHAUD
BEZANÇON.	FAURE.	MACAIGNE.	RIEFFEL (chef des travaux anatomiques).
BRINDEAU.	GOSSET.	MAILLARD.	TEISSIER.
BROCA André	GOUGET	MARION.	THIROLOIX
CARNOT.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CLAUDE	LABBE.	MERY.	WALLICH.
CUNEO.	LANGLOIS.	MORESTIN.	
DEMELIN.	LAUNOIS.	POTOCKI.	

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

AVANT-PROPOS

Il nous est très agréable, en commençant ce travail, d'adresser l'expression de notre gratitude à tous ceux qui ont contribué à notre éducation médicale.

Notre reconnaissance profonde va d'abord à M. le professeur Pouchet qui, non seulement nous a inspiré le sujet de ce travail, et nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, mais il a eu en outre la bonté de mettre à notre disposition le laboratoire de pharmacologie.

M. le docteur Chevalier, préparateur à ce même laboratoire, nous a été un guide des plus précieux lors des expérimentations entreprises ; toujours bienveillant et prodigue des conseils utiles, toujours disposé à nous venir en aide lorsque des difficultés opératoires surgissaient, il nous a facilité notre tâche ; il a droit à ce titre à l'expression de notre profonde gratitude.

Que MM. les professeurs de Lapersonne, Reclus, Pozzi, Kirmisson, et MM. les professeurs agrégés Bonnaire, Widal et Marion reçoivent nos vifs remerciements pour l'enseignement clinique qu'ils nous ont prodigué.

Nos maîtres de Grenoble et Lyon ont guidé nos premiers

pas dans l'étude de la Médecine. Nous saurons nous en souvenir. Nous adressons en particulier l'expression de notre reconnaissance à M. le docteur Bordier, directeur de l'Ecole de Médecine de Grenoble, toujours si bienveillant pour nous, à M. le professeur Jaboulay de Lyon, à MM. les docteurs Allard, Cibert, Perriol, Girard, Porte, Salva, Douillet, Thermier, Berlioz, Gauthier et Jacquemet.

Nos plus vifs et plus doux souvenirs sont réservés à nos camarades et amis français, et en général à la belle France qui nous a éduqué intellectuellement, et nous a reçu d'une façon si généreuse et si hospitalière, pendant les années heureuses de nos études.

INTRODUCTION

Les matières albuminoïdes sont des corps d'une structure molléculaire éminemment complexe dans la constitution desquels les acides animés jouent un rôle des plus remarquables.

En effet, si nous jetons un coup d'œil sur les produits de décomposition de ces substances, soit lors de la digestion stomacale et intestinale, soit lors des expérimentations entreprises en vue d'éclaircir quelque peu le problème si ardu de la constitution des protéines, nous trouvons que ces produits sont d'abord des corps intermédiaires variés tels que les albumoses et les peptones et en fin de compte un mélange complexe d'acides aminés qui sont des groupements obtenus après la désagrégation, le clivage de la molécule protéïque.

De la nature intime des albumoses et des peptones nous en savons à peine plus que de celles des protéïnes elles-mêmes. En revanche, nous sommes un peu mieux fixé quand à leur action sur l'organisme.

Il semble en effet que les premiers produits d'hydrolyse que l'on désigne ssus le nom des *syntonines* et de *protalbumines* soient douées de propriétés toxiques assez éner-

giques. Cette toxicité paraît être d'une assez grande importance pour que certains auteurs n'aient pas hésité à attribuer à la résorption des matières albuminoïdes sous cette forme les phénomènes toxiques qui se manifestent dans un certain nombre d'affections gastriques.

Les *peptones* résultant d'une désagrégation moléculaire plus avancée que celle qui a lieu lors de la production de syntonine et protalbumine, sont déjà moins toxiques : néanmoins elles exercent une action très nette sur l'appareil circulatoire, en amenant un abaissement considérable de la pression sanguine, lorsqu'elles sont injectées par voie intraveineuse, comme ceci a été démontré par les recherches de Halliburton et de Wolff.

Quand aux *acides aminés*, les recherches ont été plus fructueuses : pour un grand nombre d'entre eux l'on a non seulement établi la structure, mais ce qui plus est on a réussi à en faire la synthèse. Ce sont donc des corps bien définis chimiquement, et bien qu'il soit évident qu'a priori ces composés ne doivent pas être toxiques, comme étant des produits se rencontrant, pour la plupart, à l'état normal, dans l'organisme (et des expériences faites à ce sujet avec la plupart de ces substances telle que la leucine par exemple confirment cette hypothèse) nous avons cru néanmoins qu'il serait d'un assez grand intérêt de nous rendre compte de l'action que les acides aminés ou leurs dérivés peuvent exercer sur l'organisme en général et en particulier sur l'appareil circulatoire.

Tel est le but de la présente étude.

Nous nous empressons d'ajouter qu'en définitive les résultats de notre thèse sont plutôt négatifs. Nous avons, en

effet, pu constater que les différents acides aminés ne possédaient pas d'activité physiologique nette même à la suite d'emploi des fortes doses, en particulier l'activité sur l'appareil circulatoire est presque nulle pour la plupart d'entre eux ; il était cependant nécessaire de vérifier le fait étant donné les récents travaux de Baglioni et G. Frederico qui attribuent à l'urée une action tonique sur le cœur. Les différents acides aminés ne possèdent pas cette propriété ; cependant nous avons pu constater que les éthers de glycocolle et en particulier la *sarcosine* (méthylglycocolle) et l'*éthylglgcocolle* étaient actifs sur l'apppreil circulatoire, et que de plus étaient doués de propriétés *diurétiques* assez remarquables.

Nous avons divisé le présent travail en trois parties :

Dans la première, nous nous occuperons brièvement des acides mono-aminés au point de vue chimique.

Dans la seconde, nous exposerons des notions générales concernant l'importance biologique de ces mêmes acides mono-animés tant au point de vue de la production de l'urée que de leur rôle dans la nutrition générale de l'économie.

Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous exposerons les résultats des expériences entreprises.

GÉNERALITÉS

Dans ces dernières années, l'étude de la constitution des matières protéïques a fait un pas énorme, grâce aux travaux de Fischer et de ses élèves, qui ont utilisé l'action des acides forts pour dédoubler la molécule albuminoïde complexe, complétant ainsi les travaux de Schutzenberger, qui avait spécialement étudié, il y a déjà longtemps les produits de décomposition des albuminoïdes sous l'influence de la baryte.

C'est également Fischer qui, en collaboration avec Abderhalden étudia l'hydrolyse des matières protéiques en présence des ferments digestifs, et il arriva à démontrer que la molécule protéique se scinde en définitive en fragments forts nombreux, composés presque entièrement par des *acides animés* ; ce sont, comme l'a dit M. le professeur Gautier, les matériaux de demolition, les pierres que l'on retrouve lorsqu'on a provoqué l'écroulement total de l'édifice moléculaire d'une albumine.

D'autre part, on avait déjà reconnu que ces différents acides animés : glycocolle, leucine, alanine prennent facilement naissance au cours du dédoublement pancréatique de l'albumine.

Ce simple fait montre toute l'importance que l'on doit attacher à ces acides qui se déversent dans le torrent circulatoire, soit directement, soit à l'état des *polypeptides* qui ne sont en réalité, comme l'a montré Fischer. que des anhydrides amidoïdes, résultant de la conjugaison avec déshydratation, de deux ou plusieurs molécules d'acides aminés, et doivent être considérés comme des produits intermédiaires entre les peptones formées en grande partie par la réunion de plusieurs polypeptides, et les acides aminés.

Dans cette étude, nous avons simplement étudié les acides monoaminés, et parmi eux nous nous sommes attachés surtout à l'étude du méthylglycocolle ou sarcosine qui se rencontre dans l'économie, et à celle de l'éthylglycocolle, produit synthétique qui s'obtient plus facilement que la sarcosine et dont l'action physiologique est identique à celle de ce corps n'en différant que par une intensité plus considérable.

Il est évident que la constitution chimique des acides mono-animés doit être un facteur important dans l'action que ces corps exercent sur l'organisme, aussi nous a-t-il semblé bon de résumer brièvement tout ce qui se rapporte à la chimie de ces différents corps.

CHAPITRE PREMIER

Chimie des acides mono-aminés.

Les acides aminés sont caractérisés par le groupement :

$$\begin{array}{l} R - CH - COOH \\ \quad | \\ \quad AzH^2 \end{array}$$

dans lequel R désigne un reste plus ou moins complexe, et le groupement amidogène AzH^2 peut être répété.

Ces corps, par leur fonction acide, peuvent donner naissance à des éthers par l'action de l'alcool. Ils réagissent en outre sur l'acide chlorhydrique, grâce à leur fonction acide. Les composés obtenus par l'action simultanée de l'acide chlorhydrique et de l'alcool éthylique absolu sont des chlorhydrates d'éthers éthyliques. Ceux-ci sont peu solubles, ils cristallisent par refroidissement, on les sépare ainsi très facilement des produits de la réaction et on les pèse.

Pour les caractériser, on les traite en solution dans l'alcool par un alcali qui sature l'acide chlorhydrique, et met les éthers en liberté. Ces derniers peuvent être séparés par distillation fractionnée sous pression très réduite, les éthers des acides monoaminés possèdant un point d'ébullition moins élevé que les éthers des acides biaminés. Finalement

la saponification des éthers permet d'isoler les amines acides générateurs.

Parmi ces acides, en premier lieu, il nous faut considérer le glycocolle.

§ I. — Glycocolle $= \begin{matrix} CH^2 - COOH \\ | \\ A_2H^2 \end{matrix}$

Synonymes : Glycollamine. — Sucre de gélatine. — Acide glycollamique. — Acide glycollamidique. — Acide amido-acétique. — Glycine. — Acide acétamique.

Corps découvert par Braconnot en 1820, dans la réaction de l'acide sulfurique sur la gélatine.

Il prend naissance par l'action des alcalis sur plusieurs matières animales telles que : la fibrine musculaire (Mulder), la bile et l'acide urique (Strecker), l'acide hippurique (Dessaignes), il a été rencontré parmi les produits de putréfaction de la gélatine (Nencki), de l'élastine (Wachli).

La synthèse en a été faite par Perkin et Duppa, en faisant réagir l'ammoniaque sur l'acide mono-bromacétique.

Le glycosolle prend naissance, notamment dans les circonstances suivantes :

1° Lorsqu'on chauffe à 160°-170° de l'acide urique avec une solution concentrée de l'acide iodhydrique, il se dépose des cristaux d'iodure d'ammonium, il se dégage de l'acide carbonique. Si l'on traite le tout par l'hydrate de plomb,

puis par l'hydrogène sulfuré, on obtient par concentration des cristaux de glycocolle (Strecker).

2° Dans le dédoublement de l'acide amido-malique dérivé de l'acide violurique provenant lui-même de l'allantoïne.

3° Dans la réaction de cyanogène sur l'acide iodhydrique (Emmerling).

4° Par l'action de l'eau de baryte sur l'acide tricyanhydrique (Lange).

5° Dans la décomposition de l'acide cuminique au moyen de l'acide chlorhydrique concentré (Jacobsen).

6° En réduisant le cyanocarbonate d'éthyl par le zinc et l'acide chlorhydrique (Angelbis).

7° Lorsqu'on réduit l'éther nitro-acétique par l'étain et l'acide chlorhydrique (de Fourraud), il y a plusieurs procédés de préparation de glycocolle :

1° *Procédé Braconnot* : On ajoute à de la colle forte pulvérisée le double de son poids de l'acide sulfurique concentré. Après vingt-quatre heures de contact, on ajoute de l'eau et on fait bouillir le tout pendant cinq heures en ayant soin de renouveler l'eau de temps en temps ; on sature par la craie, on filtre, on évapore.

2° *Procédé Dessaignes* : On fait bouillir de l'acide hippurique avec de l'acide chlorhydrique pendant une demi-heure, on étend d'eau, on laisse refroidir pour que l'acide benzoïque se dépose ; on filtre, on évapore, on traite le résidu par l'ammoniaque et ensuite par l'alcool.

3 *Strecker* traite par l'eau de baryte bouillante le glycollate de la bile de bœuf.

Le glycocolle est un corps blanc qui se présente sous

forme de cristaux clinorrhombiques durs et croquants sous la dent, de saveur très sucrée, et fusible à 170°.

Il se dissout dans quatre parties d'eau froide et le soluté rougit faiblement le tournesol, il est à peine soluble dans l'alcool et dans l'éther.

Les cristaux de glycocolles commencent à s'altérer dès leurs points de fusion ; à 190° le produit déjà coloré se charbonne en partie et donne des vapeurs ammoniacales qui contiennent de la méthylamine.

Voici les principales réactions de glycocolle (Engel) :

1° Traité par le sulfate de cuivre et la potasse, il empêche la précipitation du cuivre.

2° Il réduit lentement à froid et rapidement à chaud le nitrate mercureux.

3° Il donne avec le chlorure ferrique une coloration rouge intense qui disparaît par l'addition d'un acide.

4° Avec le phénol et en présence d'un excès d'hypochlorite de sodium il donne une belle coloration bleue.

Le glycocolle est isomère avec le glycollamide dérivé de l'acide glycollique.

En raison de sa double fonction d'acide alcali le glycocolle s'unit à un grand nombre de corps, acides ou alcalis, et même avec des sels et des métaux : avec ses derniers, il se comporte comme un acide monobasique et nous donne des sels : glycocollates d'argent, de baryum, de cuivre, de mercure, de plomb, de zinc, de potassium.

Comme exemple de combinaison du glycocolle avec les acides et les sels nous citerons le chlorhydrate, le nitrate, l'acétate, l'oxalate et le sulfate de glycocolle.

Nous avons également des dérivés *éthérés et amidés* tels

que l'éther méthylique ou glyccocollate de méthyle, l'éther éthylique ou amido-acétate d'éthyle, l'amide glycocollique, le diéthylglycocollate d'éthyle, l'acétyl-glycocolle, le phényl-glycocolle, le crésyl-glycocolle, l'acide diglycollamidique, triglycollamidique, etc. ; de tous ces produits, trois qui nous intéressent particulièrement, vont faire l'objet d'une étude à part, ce sont l'*éthyl-glycocolle*, le *phényl-glycocolle*, et le *méthyl glycocolle*.

Méthylglycocolle $CH^3AzH — CH^2 — COOH$.

Synonymes : Sarcosine (σὰρξ = chair). — *Acide méthyl-amido-acétique. — Méthyl-glycine.*

Ce corps a été découvert en 1848, par Liebig, en décomposant par l'hydrate de baryum une dissolution de créatine, d'où le nom de sarcosine qui lui a été donné à l'origine.

Il résulte de la substitution de la méthylamine à l'ammoniaque dans le glycocolle.

La sarcosine a été étudiée entre autres par Liebig, Volhard, Schultzen, Rosengarten, Strecker, Baumann, Traube, Salkowsky, Schiffer.

Sa *synthèse* a été effectuée par Otto Schultzen et par Volhard. Le premier l'a obtenue, dans le dédoublement de la *caféidine* par la baryte, le second par l'action de la méthylamine sur l'acide chloro-acétique (éther chlorhydro-glycollique).

On prépare la sarcosine en décomposant par l'hydrate de baryum pur une dissolution de créatine saturée et bouillante.

La sarcosine cristallise en prismes rhomboïdaux droits parfaitement transparents, assez volumineux, très solubles dans l'eau, fort peu dans l'alcool, insolubles dans l'éther.

Elle est transparente jusqu'à 100°, à une température plus élevée elle fond et se sublime sans résidu.

La dissolution aqueuse n'agit pas sur les couleurs végétales ; sa saveur est douceâtre, légèrement métallique.

Si l'on introduit dans une solution saturée de sublimé de la sarcosine, il se forme une combinaison double, constituée par des aiguilles fines et transparentes.

La sarcosine se combine également au chlorure de zinc.

Lorsqu'on chauffe à 100° pendant quelques heures une solution alcaline de sarcosine et de cyanamide, il se dépose par refroidissement des cristaux de créatinine (Volhardt).

Avec de la chaux sodée à chaud la sarcosine dégage de la méthylamine.

Si l'on dirige un courant de gaz nitreux dans une solution de sarcosine, il se forme un acide azoté, sirupeux, soluble dans l'éther et dont le sel de calcium soluble dans l'alcool cristallise en grandes aiguilles (Schultzen).

Si l'on fond un mélange de sarcosine et d'acide urique, il se sépare de l'eau et reste une masse vitreuse qui reprise par l'eau bouillante donne des beaux cristaux prismatiques d'*acide sarcosinurique*.

Avec le chlorure de cyanogène dans la sarcosine en fusion il y a également dégagement d'eau et le produit de la

réaction soumis à des cristallisations fractionnées donne les deux produits suivants :

1° De la méthylhydantoïne ;

2° Une base très soluble dans l'eau et dans l'alcool, se présentant sous formes de lamelles hexagonales incolores fusibles à 143–146°, possédant une saveur amère. L'acide chlorhydrique dilué change cette base en sarcosine donc elle doit être considérée comme l'anhydride de la sarcosine.

En vertu de sa fonction d'alcali, la sarcosine s'unit avec les acides, et comme elle joue également le rôle d'acide, elle forme avec les bases des véritables sels ; ainsi, nous avons : le chlorhydrate, le chloroplatinate, le sulfate de sarcosine, et des sels doubles tels que le chlorure de zinc et de sarcosine.

La sarcosine fournit également des amides : la *créatine* étant précisément un dérivé de cette espèce; en effet, cette dernière substance est un *uréïde* de la sarcosine.

La sarcosine est isomérique avec le lactamide, l'*uréthane* et l'*alanine*. Elle ne diffère de l'acide lactique que par une molécule d'ammoniaque en plus et une molécule d'eau en moins.

Ethylglycocolle $C^2H^5AzH - CH^2 - COOH$

Ce corps a été obtenu par Heinz en faisant réagir l'éthylamine sur l'acide monochloroacétique, c'est un homologue de la *sarcosine*.

Il cristallise facilement dans l'alcool et dans l'eau. Il ne fond pas et ne paraît pas subir d'altération jusqu'à 130°: au-dessus de cette température il brunit et fournit un sublimé de cristaux aciculaires.

Il est fortement hygrométrique.

Evaporé avec l'acide chlorhydrique, il donne des cristaux non déliquescents qui se combinent avec le chlorure platinique pour former une substance d'un jaune orange soluble dans l'eau et facilement cristallisable dans ce dissolvant. Avec l'acide sulfurique, on obtient un liquide sirupeux qui n'est pas succeptible de cristalliser, même si l'on ajoute de l'alcool et de l'éther.

L'éthylglycocolle se dissout dans une solution concentrée de sublimé :

A l'évaporation, il se dépose des cristaux aciculaires d'un composé mercurique ;

Avec l'oxyde cuivrique, il donne de beaux cristaux d'un bleu foncé.

L'éthylglycocolle est isomérique avec l'éthylglycol-amide et l'éthoxacétamide.

Phényl-glycocolle $C^6H^5AzH - CH^2 - COOH$

Cette combinaison a été préparée par Michaelson et Lippamnn.

Elle a été étudiée par Schultzen et Nencki, puis par Meyer et Schwebili

On l'obtient en faisant réagir l'*aniline* sur l'acide *monochloro-acétique*, ou sur l'acide mono-bromo-acétique; en présence de l'éther, il se forme d'abord du mono-chloro-acétate d'aniline qui se transforme à l'ébullition en présence de l'eau et d'aniline en phénylglycocolle.

C'est un corps qui se présente sous forme de cristaux mal définis fusibles à 126-127°, solubles dans l'eau, moins facilement dans l'éther, un excès d'aniline le transforme en phényl-glycocoll-anilide.

Chauffé avec de l'urée, il donne de la phényl-hydantoïne.

Le phénylglycocolle se combine avec différents corps en donnant des sels et d'autres dérivés tels que le phénylglycocollate de méthyle, phénylglycocollate d'éthyle ; le phényl-glycol-tollamide, la phényl-glycocoll-anilidè, le phénylglycocolle toluide.

§ II. — **Leucine** = $CH^3 - (CH^2)^3 - CH(AzH^2) - COOH$

Synonymes : Oxyde caséeux. — Aposépidine. — Acide leucamique. — Acide amino-caproïque-oxyca-proamine.

C'est une amine acide dérivé du glycol hexylique ou plus immédiatement de l'acide oxycaproïque par substitution des éléments de l'ammoniaque aux éléments de l'eau.

Elle a été découverte par Proust en 1819, dans la putréfaction du gluten et du fromage sous l'influence de l'eau, l'année suivante, Braconnot l'a obtenue en faisant réagir l'acide sulfurique sur la fibre musculaire et lui a donné le nom de *leucine*.

Elle est très répandue dans le règne animal notamment chez les crustacés, insectes et araignées (Stadeler) ; elle apparaît comme un produit constant de la destruction des matières albuminoïdes, on la rencontre dans plusieurs glandes de l'organisme dans le cerveau, les produits sébacés qui s'accumule sous les ongles des doigts des pieds, dans l'urine à l'état normal (des traces. Pouchet. *Thèse* inaug., 1880, p. 10 et 38). dans le sang et l'urine et les déjections pathologiques, on rencontre également la leu-

cine dans le règne végétal (suc frais des germes des vesces (Cossa et Gorup-Bezanez).

Mulder lui avait donné la formule $C^{12}H^{12}AzO^4$ rectifiée par Laurent et Gerhardt plus tard.

La leucine prend naissance dans l'action hydratante des alcalis et acides sur les matières albuminoïdes (la gélatine, la corne, les tendons).

Limpricht l'a obtenue synthétiquement en faisant réagir l'acide chlorhydrique sur un mélange d'acide cyanhydrique et de valéral.

D'après Kühne, le suc pancréatique dédouble la fibrine en peptone leucine, tyrosine et autres produits.

Hüffner a obtenu la leucine en chauffant l'acide caproïque de fermentation vers 140° avec du brome et en traitant à 120°, 130° l'acide bromé par l'ammoniaque, cette leucine ainsi obtenue est identique avec celle de Limpricht et celle qui dérive des matières albuminoïdes. Elizafow conteste cette identité en se basant sur la différence des acides *leuciques* dérivant de deux leucines précitées.

La leucine possédant un atome de carbone asymétrique (celui de la formation amine), doit être doué de pouvoir rotatoire). On connaît, en effet, des leucines actives ; elles sont produites par le dédoublement des matières albuminoïdes ; l'emploi des méthodes synthétiques donne au contraire un dérivé racémique.

Il y a plusieurs procédés de préparation de la leucine dont voici les principaux :

Braconnot la prépare en partant de la chair de bœuf.

Hinterberger fait bouillir des rognons, des cornes de bœuf avec de l'acide sulfurique et de l'eau.

Mulder fait bouilir l'albumine, la fibrine ou la gélatine avec de la potasse concentrée.

Bopp part également d'une matière albuminoïde comme la fibrine ou la caséine.

Kühne fait digérer à 45° pendant 5-6 heures la glande pancréatique d'un animal mélangée de sable avec 10 parties de fibrine de sang et 12 parties d'eau.

Si l'on abandonne à la putréfaction pendant six semaines dans un lieu chaud de la fibrine, de l'albumine ou du fromage avec 50 parties d'eau environ, il y a formation de leucine.

On obtient enfin la leucine en chauffant en vase clos l'albumine avec de l'hydrate de baryum vers 150°. pendant quelques heures (Schutzenberger).

La leucine cristallise dans l'alcool en lamelles incolores nacrées, douces au toucher, plus légères que l'eau.

Elle est soluble dans 27 parties d'eau, dans 658 parties d'alcool à 95°. L'acide acétique augmente cette solubilité.

La leucine est insoluble dans l'éther ; elle fond à 170° ; à cette température, en se sublimant, elle donne un produit floconneux ; à 180° elle jaunit et l'on recueille à la distillation un liquide qui cristallise par refroidissement tandis qu'il reste dans la cornue une masse brune résineuse. La solution alcoolique du liquide distillé est alcaline ; traitée par l'acide chlorhydrique elle dégage de l'acide carbonique et laisse à l'évaporation des cristaux de chlorhydrate d'amylamine. La leucine chauffée pendant dix heu-

res avec une solution concentrée d'acide iodhydrique, fixe de l'hydrogène et se dédouble en *ammoniaque* et *acide caproïque*. Si l'on chauffe la leucine vers 220° dans un courant d'acide chlorhydrique, elle perd une molécule d'eau et se convertit en un *nitril leucique* : la *leucinimide*.

Une solution alcaline de leucine soumise à l'action de l'ozone engendre de l'aldéhyde valérique, de l'ammoniaque et de l'acide cyanique. Finalement le soluté contient de l'acide carbonique et des acides gras, notamment de l'acide butyrique (Gorup-Bezanez).

L'acide nitreux convertit la leucine en azote, eau et *acide leucique* (Strecker). En suspension dans l'eau et traitée par un courant de chlore, la leucine dégage de l'acide carbonique, il se forme du valéro-nitrile et du chlorhydrate de leucine.

Avec le permanganate de potassium, il y a formation d'acide valérique d'acide oxalique et d'ammoniaque (Neubauer).

La potasse dissout aisément la leucine ; avec la potasse en fusion, il y a production du valérate de potassium, dégagement d'ammoniaque et d'hydrogène.

En présence du perchlorure de fer, la leucine se colore en rouge intense ; additionnée d'une goutte de phénol, elle donne une solution qui se colore en bleu intense au contact d'un peu d'hypochlorite de sodium.

Une solution aqueuse de leucine se décompose lentement ; en présence d'un peu de fibrine, cette décomposition est plus rapide, et on observe la formation de valériate d'ammoniaque.

La leucine se dissout dans les acides étendus, et produit des combinaisons telles que le *chlorhydrate*, le nitrate de

leucine ; elle donne également des sels doubles : nitrate de leucine et de calcium, nitrate de leucine et de magnésium, l'argento-nitrate de leucine, le sulfate de leucine. Nous avons également des combinaisons métalliques, telles que : le nitrate de plomb de leucine, le nitrate de mercure de leucine, etc.

§ III. — Alanine CH^3 CH (AzH^2) — COOH

Synonymes : Lactamine, acide lactamidique, acide amido-propionique.

L'alanine est un produit isomérique avec l'uréthane, le lactamide et la sarcosine.

Elle diffère des deux premiers corps par son point de fusion. Elle diffère de la sarcosine en ce qu'elle est plus soluble et moins sucrée ; rappelons à ce propos que le point de fusion de la lactamide et de l'uréthane est situé au-dessus de 100° et que la sarcosine se sublime vers 100°.

L'alanine se présente sous forme de cristaux prismatiques incolores, réunis en faisceaux ; tantôt ce sont des aiguilles, tantôt des prismes rhomboïdaux obliques durs, craquant sous les dents et d'un éclat moiré.

Elle est soluble dans cinq parties d'eau à 17°, encore plus soluble dans l'eau chaude, elle exige 500 parties d'alcool à 80° pour se dissoudre, elle est insoluble dans l'éther.

Sa solution aqueuse est sucrée, elle est neutre aux réactifs colorés et ne donne pas de précipités avec les réactifs ordinaires.

Elle se sublime au-dessus de 200°, chauffée brusquement sur une lame de platine elle brûle avec une flamme violette.

Dans sa distillation sèche, il y a production d'éthylamine (Limpricht),

L'alanine n'est pas altérée par les acides même à chaud.

Evaporée avec une dissolution de potasse caustique, elle dégage de l'ammoniaque et de l'hydrogène.

Chauffée en solution aqueuse avec de l'oxyde de plomb, elle donne de l'acide carbonique, de l'ammoniaque et de l'aldéhyde.

Lorsqu'on fait passer dans sa solution aqueuse un courant de gaz nitreux, il se dégage de l'azote.

La solution étant concentrée à une douce chaleur, l'éther lui enlève un acide sirupeux qui est l'*acide lactique* ordinaire.

Si on chauffe l'alanine un peu au-dessous de 200° dans un courant d'acide chlorhydrique sec, il se forme d'abord un chlorhydrate qui entre en fusion ; il se dégage de l'eau et, finalement, on obtient un corps qui diffère de l'alanine par une molécule d'eau : le lactimide (Preu) dérivé du lactate d'ammoniaque par perte de deux molécules d'eau ;

Il y a plusieurs procédés pour préparer l'alanine dont voici les principaux.

Strecker chauffe au bain-marie une dissolution aqueuse d'aldéhydrate d'ammoniaque et d'acide cyanhydrique dans le rapport de 2 : 1 et il ajoute au mélange de l'acide chlorhydrique, il distille jusqu'à ce que le mélange soit réduit à la moitié de son volume, il ajoute de l'alcool et un peu

d'éther, on obtient un dépôt de sel ammoniac, tandis que les eaux-mères retiennent le chlorhydrate d'alanine : on filtre et on traite le liquide filtré par l'hydrate de plomb à l'ébullition ; on enlève l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, le liquide filtré donne par concentration des cristaux d'alanine.

Heinz conseille de substituer à l'acide cyanhydrique libre un mélange de cyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique.

Kolbe a obtenu l'alamine en partant de l'*acide lactique*.

Kékulé opère en chauffant l'acide bromo-propionique avec une solution alcoolique d'ammoniaque.

L'alanine se dissout dans les acides en donnant respectivement des chlorhydrates, des nitrates et des sulfates. Avec les métaux elle forme également des sels. Nous avons ainsi des sels de baryum de plomb, de cuivre d'argent, nous avons également des éthers par, par exemple, la *méthylalanine*.

§ IV. — Acide aspartique $CO^2H - CH^2 - CH . AzH^2 - CO^2H$.

Synonyme : Acide asparamique.

Cet acide a été obtenu par Plisson en 1827 en faisant bouillir une solution aqueuse d'asparagine avec de l'oxyde de plomb. Son analyse a été faite par Pelouze et Boutron-Charlard en 1835.

Il y a deux sortes d'acide aspartique dont l'un doué de pouvoir rotatoire, et l'autre inactif. Le premier dérive de l'asparagine : le second dérive des sels ammoniacaux des acides maliques ou fumariques. A part la différence en ce qui concerne le pouvoir rotatoire, les deux corps possèdent exactement les mêmes propriétés : l'acide aspartique désigné parfois sous le nom d'acide amido-succinique (du reste improprement) est une amine primaire et un acide bibasique dérivant d'un alcool triatomique.

a) Acide aspartique actif.

Nous venons de voir que Plisson l'a obtenu en faisant bouillir de l'asparagine en solution aqueuse avec de l'oxyde de plomb.

Pelouze et Boutron-Charlard conseillent l'emploi de l'eau de baryte à la place de l'oxyde de plomb.

Liebig maintient l'asparagine en ébullition avec de la potasse caustique sursaturée avec de l'acide chlorhydrique et évapore au bain-marie

L'acide aspartique se forme dans l'action de l'acide sulfurique étendu sur la crème du lait, l'albumine du blanc d'œuf, la corne et les matières albuminoïdes d'origine végétale (Ritthausen). On en obtient aussi dans la décomposition des matières albuminoïdes par le brome (Hlasiwetz et Habermann), ou par l'eau de baryte (Schützenberger), ou dans l'oxydation de la conglutine par le permanganate de potassium (Pott, *Journal für pract. chem.*, t. VI 91).

D'après Kreussler, les matières protéiques d'origine animale fournissent toujours de l'acide aspartique, mais en faible quantité, et point d'acide glutamique, de telle sorte que l'acide aspartique vient se ranger sous ce rapport à côté de la tyrosine et de la leucine.

L'acide aspartique cristallise ordinairement en tables minces rectangulaires tronquées sur les angles : les cris-

taux sont soyeux, très petits en général et appartiennent au système rhombique.

Il est très peu soluble dans l'eau froide.

Il l'est encore moins dans l'alcool.

Par contre, il est assez soluble dans les acides chlorhydriques et azotiques, ainsi que dans les solutions alcalines.

Il est inodore, acide au goût, donnant la sensation de bouillon de viande. Il dévie à droite le plan de polarisation de la lumière polarisée. Il en est de même en présence des acides ; mais, chose curieuse, ses solutions alcalines sont levogyres.

L'acide nitreux décompose l acide aspartique avec dégagement d'azote et formation d'acide malique gauche.

Soumis à l'action de la chaleur, il se boursoufle, se charbonne et dégage de l'ammoniaque, en répandant en même temps une odeur rappelant celle observée dans la distillation des matières animales (Plisson).

Tous les acides dilués sont sans effet sur l'acide aspartique : donc c'est un corps d'une assez grande stabilité.

Schaal, en chauffant de l'asparagine avec de l'acide chlorhydrique concentré au bain-marie jusqu'à dessication, et la masse desséchée dans un courant d'acide carbonique, il obtient deux substances, dont l'une peu soluble et l'autre insoluble dans l'eau : ces deux corps, ou plutôt leur solution ammoniacale, par une ébullition prolongée avec de l'eau de baryte, donnent de l'acide aspartique inactif. Aussi Schaal considère-t-il ces deux corps précités comme les anhydrides de l'acide aspartique.

b) ACIDE ASPARTIQUE INACTIF

DESSAIGNES l'a obtenu en 1852, en chauffant à 200° le bimalate d'ammoniaque, et en faisant bouillir pendant quelques heures le résidu avec de l'acide chlorhydrique.

Les cristaux sont du système clinorhombique, toujours très petits et réunis en croûtes étoilées. Il est plus soluble dans l'eau que l'acide aspartique actif. Il est très soluble dans les acides azotique et chlorhydrique.

Avec l'acide nitreux, il donne naissance à de l'azote et de l'acide malique inactif.

L'acide aspartique se combine aux acides en donnant des sels tels que le *chlorhydrate* (actif et inactif), le nitrate et le sulfate de l'acide aspartique. Nous avons également des *aspartates* métalliques qui peuvent être des sels acides ou des sels neutres ; ainsi nous connaissons les *aspartates* de AzH^3, K, Na, Ba, Ca, Mg, Cu, Pb, Hg, Ag.

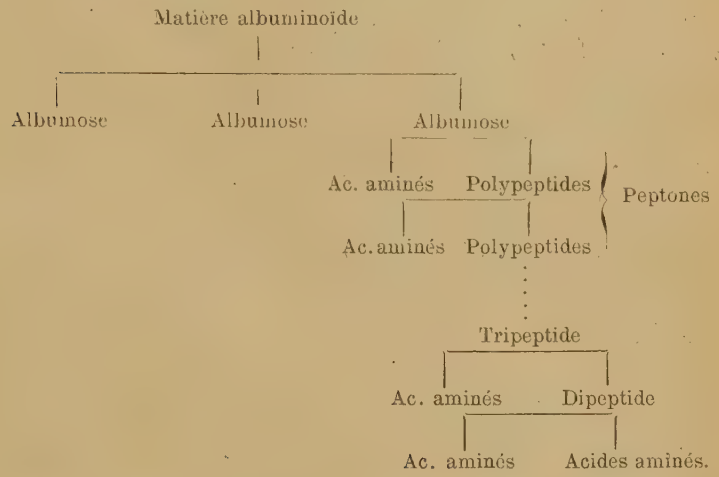
CHAPITRE II

Notions générales sur la physiologie des acides mono-aminés.

Au point de vue biologique, les acides mono-aminés présentent un grand intérêt parce qu'ils apparaissent comme des parties constitutives de tous nos tissus et, d'après la teneur de ces tissus en acides aminés divers, on peut, en quelque sorte, les différencier très facilement les uns des autres. C'est ainsi que les recherches récentes des différents auteurs et en particulier de FISCHER, d'ABDERHALDEN et de SEVEN ont indiqué pour un certain nombre de tissus leur teneur en divers acides aminés :

	Globine	Vitelline	Caséine	Gélatine	Kératine	Elastine	Gliadine
Glycocolle	—	traces	—	19,25	0,34	27,75	0,9
Alanine	4,19	0,16	0,9	3,0	1,20	6,58	2,7
Leucine	29,4	3,30	10,5	9,75	18,30	21,38	6,0
Phenylalanine	4,24	traces	3,2	—	3,00	3,89	2,6
Tyrosine	1,83	0,4	4,5	—	0,68	0,34	2,4
Proline	2,34	4,0	3,1	6,25	3,60	1,74	2,4
Histidine	10,96	traces	2,59	—	—	—	1,7
Génine	0,56	—	0,23	—	5,70	—	0,12
Oxyproline	1,04	—	0,25	6,04	—	—	—
Cystine	0,31	—	0,064	—	—	1,0	—
Lysine	4,28	2,40	5,80	—	—	—	0
Arginine	5,42	1,20	4,84	—	2,25	0,3	3,4
Acide aspartique.	4,43	0,6	1,2	0,04	2,50	—	1,3
Acide glutamique.	1,73	1,0	10,7	1,75	3,00	0,76	31,5

De plus, les acides aminés sont les produits ultimes de la digestion de toutes les matières albuminoïdes comme le montre ce schéma emprunté à ABDERHALDEN :



La molécule protéique se fragmente d'abord en une série d'albumoses que l'on peut considérer comme des polypeptides à très grosses molécules.

Puis chacune de ces albumoses perdant successivement des acides amidés engendre une série de polypeptides à molécule plus simple, les plus compliqués de ces polypeptides représentant les corps actuellement appelés peptones, jusqu'à ce que l'effeuillement de ces peptides soit complet, sauf pour ceux qui, résistant à l'action de la trypsine subsistent finalement à côté des acides aminés.

Les acides mono-aminés que l'ont obtient par hydrolyse de l'albumine se montrent également dans les produits de la digestion pancréatique de nos aliments en grande quantité et sont absorbés soit à l'état de nature, soit à l'état des

polypeptides. Que deviennent-ils alors? ce problème de biologie cellulaire n'est pas encore élucidé, et nous possédons fort peu de données sur la manière dont les matériaux alimentaires absorbés dans le tube digestif, contribuent à l'édification du protoplasma cellulaire qui doit être remplacé par suite de la désintégration qu'il subit par le fait même de son fonctionnement vital.

Nous savons bien que la quantité d'aliments azotés qui n'est pas absolument nécessaire pour la reconstruction des tissus peut servir à la calorification de l'individu et être brûlée après avoir été transformée en matière grasse, mais nous n'avons aucune donnée précise sur la manière dont les acides aminés se conduisent pour former des polypeptides complexes qui serviront de base à l'édifice moléculaire de l'albumine. Il semblerait, d'après les travaux récents que les diverses albumines ingérées n'aient, dans les cas d'une alimentation suffisante, qu'une importance relative pour la reconstitution de tissus et que l'organisme puisse de toute pièce reconstruire un acide aminé qui lui manque pour l'édification d'une cellule déterminée. C'est ainsi qu'Abderhalden et Samuely se sont posé la question de savoir si les albuminoïdes servant à la nourriture ont une influence sur les albumines du sérum du sang ou si ces derniers constituent un groupe particulier et indépendant.

Ils ont employé un cheval (1) qui était d'abord saigné, puis, subissait une période de jeûne, puis enfin, était à nouveau saigné. On l'alimentait alors avec une albumine qui

(1) *Zeitsch. für Physiol. Chem.*, XLVI, 193-200.

se différencie beaucoup de celle du sérum ordinaire. On lui donna du gluten de la farine de froment qui contient 36,8 p. 100 d'acide glutaminique tandis que la globine du sérum de cheval en contient 8,8 p. 100 seulement.

La composition du gluten en tyrosine était de 2,37 p. 100.

Pendant les expériences, l'animal ne prenait pas d'eau.

Après l'alimentation avec le gluten, on procédait à une deuxième saignée par la jugulaire et on déterminait la composition du sérum en tyrosine et en acide glutaminique.

On put ainsi constater que le gluten n'exerçait aucune influence sur la composition du sérum.

Mais, on peut aussi penser que l'organisme brûle et utilise pour produire de la chaleur et du travail tous les produits azotés dont il n'a pas l'utilisation immédiate, tandis que seuls ceux dont il a besoin servent à la reconstitution du protoplasma détruit.

Quoi qu'il en soit, les recherches de V. Henriques et C. Hausen (1) sur la synthèse des albuminoïdes dans l'organisme animal montrent qu'on peut maintenir un animal en équilibre azoté en lui fournissant seulement des produits de destruction des albumines et que l'ingestion des corps résultant de l'action sur l'albumine de la trypsine et de l'érepsine ou des acides minéraux et ne présentant plus la réaction du biuret peut compenser la perte journalière en azote de l'organisme animal.

Ces auteurs ont entrepris une longue série d'expériences dans lesquelles ils nourrissent des animaux avec diffé-

(1) *Zeitsch. f. Physiol. Chemie*, 1905 (janvier).

rentes substances azotées et recherchent la quantité d'azote excrétée par les urines et les excréments.

Ils ont constaté que si les produits de destruction de la caséine par les acides, même ingérés en grande quantité, ne peuvent compenser la perte en azote dans l'organisme animal, par contre, les animaux peuvent être mis en état d'équilibre azoté avec les corps résultant de la digestion des matières albuminoïdes par la trypsine et l'érepsine ou encore par des substances résultant de la digestion trypsique non précipitées par l'acide *phosphotungstique* (acides monoaminés) ou encore soluble dans l'alcool à 90° à la température de 30°.

Les produits de la digestion trypsique, insolubles dans l'alcool, paraissent, par contre, incapables d'assurer l'équilibre azoté.

Les acides aminés purs eux-mêmes peuvent servir d'aliments azotés.

Un animal étant en équilibre azoté avec un régime alimentaire déterminé, si on lui fait ingérer ou si on injecte dans ses vaisseaux du glycocolle, de la leucine ou de l'acide aspartique, on constate une augmentation de l'urée éliminée, tandis qu'avec la tyrosine on ne voit pas se produire cette augmentation.

Arthus fournit l'exemple suivant : un chien élimine environ 3 gr. 25 d'azote uréique par vingt-quatre heures en état d'équilibre azoté avec une nourriture déterminée : on lui fait ingérer en plus 1 gr. 6 de glycocolle et l'on voit l'azote uréique monter à 5 gr. 68 ; chez un autre qui éliminait 4 gr. 5 d'azote environ, à la suite de l'ingestion de

25 gr. de glycocolle, on voit cet azote uréique s'élever jusqu'à 7 gr. 44.

Mais on peut se demander si ces acides aminés introduits dans l'organisme sont réellement la matière première de l'urée, et s'ils ne déterminent pas simplement une augmentation de l'élimination de l'urée en provoquant, par exemple, une désintégration protéique plus intense, eux-mêmes passant dans les excréta sans transformation, ou bien après une transformation autre que celle en urée.

Pour élucider cette question on a fait les expériences suivantes :

On fait circuler du sang défibriné dans des foies d'animaux à jeun depuis vingt-quatre heures et tués par hémorrhagie. Le sang traversant ce foie s'enrichit en urée pendant les premiers passages et, à la fin, prend une teneur constante. Cet équilibre, une fois établi, on ajoute au sang une quantité connue d'acide aminé et on fait à nouveau passer ce sang dans le foie pendant plusieurs heures.

On dose alors l'urée contenue dans le sang et on trouve

Urée dans 100 cc. de sang		Acide aminé	L'excès d'urée correspond à tant p. 100 de la quantité d'acide ajouté
avant acide aminé	à la fin de l'expérience	quantité	
0,045	0,074	1 gr. glycocolle	73,7 p. 100
0,042	0,075	1 gr. —	81,7 —
0,042	0,074	2 gr. —	39,5 —
0,059	0,146	2 gr. —	100,00 —
0,039	0,046	2 gr. leucine	14,00 —
0,056	0,106	2 gr. —	100,00 —
0,059	0,091	2 gr. —	85,2 —
0,364	0,062	2 gr. 2 ac. aspartique	51,4 —
0,044	0,044	0	0

une augmentation comme dans les expériences suivantes dues à Arthus.

On voit que dans ces expériences la quantité d'urée produite peut atteindre la quantité théorique résultant de la transformation des acides aminés en urée, mais ne dépasse cette quantité dans aucun cas. On est autorisé d'admettre que l'urée néoformée provient de la transformation matérielle des acides aminés eux-mêmes, au moins dans les expériences de circulation artificielle à travers le foie extrait de l'organisme.

A l'état normal, on ne peut retrouver dans le sang et dans l'urine qu'une très faible quantité des acides aminés introduits dans l'organisme et ils sont soit fixés, soit brûlés et transformés en ammoniaque et en acide gras.

L'ammoniaque est ultérieurement transformé en carbonate en présence de l'acide carbonique, puis enfin en urée.

Les recherches de Lang (1) ont montré que ces phénomènes de désintégration des acides aminés s'effectuaient non seulement dans le foie, comme on le savait déjà, mais aussi, en petite quantité, dans les reins, la rate et les ganglions lymphatiques.

A l'état pathologique on peut constater la présence en assez forte proportion des acides aminés dans le sang et dans l'urine. C'est ainsi que Neuberg et Richter (2) ont pu constater leur présence dans le sang, dans un cas d'atrophie aiguë du foie consécutive à la syphilis, que Wohlgemüth (3) a pu retrouver dans l'urine d'individus intoxiqués

(1) *Hoffmeister Beitr.*, V, 321.
(2) *Deutsch med. Woch.*, 1904, 11-14.
(3) *Zeits. für Physiol. Chemie*, XLIV, 74.

par le phosphore, de la leucine, tyrosine, alanine et du glycocolle. Ce fait a été confirmé par Abderhalden et Schittenhelm (1). Enfin Lipstein (2) a recherché l'élimination des acides aminés dans la leucémie et l'arthrite, mais il n'a pu arriver à des résultats nets.

Pour déceler la présence de ces acides aminés, on a employé la méthode de Fischer et Bergell, qui consiste à ajouter à leur solution alcaline du β-sulfochlorure de naphtaline et à l'agiter ensuite. Les acides aminés passent à l'état de β-aminosulfate de naphtaline. Par ce procédé on peut isoler des traces d'acides aminés dans l'urine normale. Par contre, il est possible d'en isoler des grandes quantités dans les cas pathologiques tels que la myocardite, l'artériosclérose, le diabète, etc. Les auteurs procèdent comme il suit : on précipite l'urine par l'acétate de plomb, on élimine l'excès de ce dernier par l'hydrogène sulfuré. Ensuite, on se débarrasse de l'acide hippurique, soit par l'addition d'un acide minéral et action de l'éther dans l'appareil Kutscher-Stendel, soit par agitation pendant vingt ou trente minutes avec de l'écher acétique. Puis, on ajoute à l'urine saturée d'éther et *alcalinisée* une solution éthérée de 10 p. 100 de β-sulfochlorure de naphtaline et on agite. Il faut remarquer la très grande importance de l'alcalinité de l'urine.

Dans les recherches de ce genre on agitait l'urine avec le réactif pendant neuf heures au moins à la température de 7 à 11°.

(1) *Zeits. für Physiol. chemie*, XLIX. 41-47.
(2) *Hoffmeister. Beitræge*, VII, 527-530.

Les auteurs ont ultérieurement modifié leur technique de la façon suivante : on agite l'urine pendant deux jours, en ajoutant de quatre à six fois par jour du réactif et de l'alcali. La température est de 30°. Les premières heures d'agitation peuvent donner, de cette façon, la masse principale de sulfate de naphtaline.

L'analyse d'urine d'hommes sains donna lieu aux observations suivantes :

La quantité journalière de l'urine étant de 1.250 cmc., par la méthode décrite on obtient la combinaison avec le sulfate de naphtaline et on en cherche la quantité. Cette dernière était de 2 gr. 62 par jour. En étudiant le produit obtenu, on en a pu facilement isoler une grande quantité de l'amide β-sulfate de naphtaline. La solution obtenue après la séparation de cette dernière substance donne, avec le chlorure de baryum, un précipité abondant, qui est constitué d'une part du sel de baryum, de sulfoglycine, de naphtaline, d'autre part, d'un sel de baryum difficile à dissoudre dans l'eau et de nature inconnue.

Par l'hydrolyse du produit de réaction avec l'acide chlorhydrique on obtient, à part le glycocolle, d'autres acides aminés.

CHAPITRE III

Expériences personnelles.

L'action pharmacodynamique des combinaisons aromatiques ou aliphatiques, renfermant dans leur molécule de l'azote ou des radicaux azotés, dépend en grande partie de la portion de la molécule qui est dépourvue d'azote, de la façon dont est combiné cet azote, et aussi du pouvoir de réactivité de ce radical azoté.

C'est ainsi que l'ammoniaque AzH^3 constitue une substance fort toxique, mais si on remplace un H de ce corps par un radical d'acide, par exemple par l'acétyl, on réalise ainsi l'acétamide $CH^3 — CO — AzH^2$ qui, comme l'ont montré Schultzen et Nencki (1) ne possède aucune action physiologique et passe telle qu'elle dans l'urine.

De même, si dans l'ammoniaque on remplace un H par un acide aliphatique, on obtient ainsi des acides aminés gras qui sont également dénués des propriétés physiologiques et dont certains d'entre eux, la *leucine* par exemple, peuvent être utilisés par l'organisme comme matière alimentaire.

Ce que nous savions déjà de la présence normale des

(1) *Zeitschr. für Biol.*, VIII, 124.

divers acides aminés dans l'économie, nous permettait de prévoir cette non-toxicité, mais nous avons voulu examiner si, malgré leur apparence d'inactivité physiologique, ces corps n'exerçaient pas une action quelconque sur l'appareil circulatoire.

Récemment, S. Baglioni et G. Frederico (1) ont étudié l'action de l'urée sur le cœur isolé des mammifères, et ils ont pu reconnaître à cette substance une action physiologique spécifique sur cette organe, qu'elle stimule par augmentation de l'activité désassimilatrice.

Il était donc intéressant de rechercher si les acides monoaminés générateurs d'urée jouissaient de la même propriété. Nous verrons que les divers composés de cette série, étudiés par nous sont inactifs ou presque ; sauf la *sarcosine* (méthylglycocolle), et l'*éthylglycocolle* qui jouissent à ce point de vue des propriétés fort intéressantes.

§ 1. — **Glycocolle.**

Nous savons, d'après les travaux de S. Salaskin et de Kowalewski (2), qu'on peut injecter directement dans les

(1) *Zeit. für Algemeine Physiol.*, VI, 481, 1907.
(2) *Zeit für Physiol. chem.*, 1904, 410-414.

veines d'un animal une forte proportion de glycocolle sans déterminer aucun accident.

Le sang se débarrasse très rapidement du glycocolle d'abord en nature par l'urine, puis en l'abandonnant aux tissus qu'il traverse; ce glycocolle n'est cependant pas décelable dans les divers organes, et ce fait a porté les auteurs à croire qu'il y subit des transformations regressives, et en particulier qu'il donne naissance à de l'ammoniaque ; cette dernière substance donnera finalement naissance à de l'urée après avoir passé d'abord à l'état de carbonate, puis de *carbamate d'ammonium*.

Ils ont pu dans une expérience, à la suite d'une injection d'une forte dose de glycocolle, constater une augmentation de la teneur en ammoniaque du sang, et ils se basent sur ce fait pour admettre l'action au titoxique attribuée par Eppinger aux acides aminés, vis-à-vis des acides minéraux. Les expériences de Pohl et de E. Munzer n'ont cependant pas donné de résultats permettant de confirmer cette hypothèse ; mais il ne faut pas oublier, qu'ils ont opéré avec de fortes quantités d'acides, et que dans ces conditions le dédoublement des acides mono-aminés n'était probablement pas réalisé de la même façon et avec la même rapidité. Du reste, suivant les circonstances, le glycocolle peut être éliminé des différentes façons et ne passe pas uniquement dans l'urine à l'état d'urée. On a pu en retrouver à l'état libre dans l'urine, mais on n'ignore pas qu'il peut se conjuguer avec divers corps, en particulier avec les *acides-phénols* pour donner naissance à l'acide hippurique (acide benzoïque glycocolle).

$$\begin{array}{l} CH^2AzH \\ | \\ COOH \end{array} \overline{| H + HO |} CO - C^6H^5 = \begin{array}{l} CH^2 \\ | \\ COOH \end{array} - AzH - COC^6H^5 + H^2O$$

Cette conjugaison s'obtient de la même façon avec les acides suivants : *acide salicylique*, *acide paraoxybenzoïque*, (Bertagnini (1), Baumann et Horter (2), *acide nitrobenzoïque*, *acide anisique* = $CH^3O.C^6H^5$. COOH ; *l'acide toluique* = CH^3. C^6H^4. COOH ; *acide mésitylénique* = $(CH^3)^2$ C^6H^3 COOH ; *acide cuminique* qui donne d'après Preusse (3), *l'acide cuminurique* = CH^3. C^3H^7. C^6H^4. CO.AzH. CH^2 COOH ; *acide phénylacétique* qui fournit d'après Hildebrand (4) *l'acide phénacéturique* = C^6H^5. CH^2. CO.AzH. CH^2,COOH.

Il est également susceptible de se combiner avec d'autres substances telles que le *furfurol*, les dérivés du *thiophène*, le *pyrrol* et ses dérivés, et c'est dans ces conditions surtout qu'on peut considérer qu'il possède un pouvoir antitoxique vis-àvis de ces substances ; car il est à remarquer que ces produits de conjugaison avec le glycocolle sont dépourvus de toxicité ou tout au moins possèdent une toxicité très atténuée, comparativement à celle du corps qui leur a donné naissance. De plus, ces divers composés s'éliminent plus facilement et plus rapidement par le rein.

L'action du glycocolle sur l'économie est nulle et nous avons pu en injecter par voie intraveineuse jusqu'à

(1) *Liebigs Annalen*, III, 248.
(2) *Zeits. f. Physiol, Chemie.*, I, 253.
(3) *Zeits. f. Physiol. Chemie.*, V, 57.
(4) *Beit. zur. Chemi. Physiol. und Pathol.*, III, 365.

8 gr. 50 chez un chien de 12 kilogrammes, sans pouvoir déterminer aucun phénomène objectif.

Chez la grenouille, nous avons pris un tracé cardiaque à la suite de l'injection de 3 et de 6 centigrammes de glycocolle, et l'animal suivi pendant plus de trois heures, ne nous a donné aucune modification du tracé, tout au plus avons-nous pu constater un léger ralentissement et une légère augmentation de l'énergie, phénomène du reste fort passager et que nous pouvons mettre aussi bien à l'actif du traumatisme qu'à l'actif de la substance injectée.

Chez le chien, quelle que soit la dose injectée (0,50-3 grammes, chien de 6 kgr.500) nous n'avons également pu constater que des phénomènes très peu nets. On peut cependant dire que sous l'influence des doses moyennes (1 gr. 50-2 grammes), on pouvait voir à la suite de l'injection, mais seulement pendant quelques minutes, une augmentation légère de l'énergie de la pulsation, un ralentissement peu marqué, mais cependant net, et une faible élévation de la pression sanguine. Ces divers phénomènes ne doivent pas être mis sur le compte de l'injection en elle, mais bien sur celui du glycocolle en solution : les expériences ont été répétées à plusieurs reprises et alternées avec des injections de sérum isotonique pour bien marquer la différence. Nous n'avons pas jugé nécessaire, étant donné les faibles modifications de reproduire un tracé, nous donnons simplement, à titre documentaire, le protocole d'une des expériences.

Expérience I

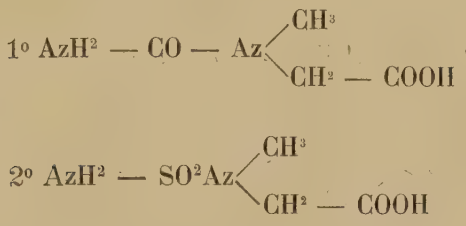
Chien, 6 kgr. 500, choralosé. Pression sanguine dans la fémorale. Injection intraveineuse dans la saphène.

Tableau.

Heures	Pulsations par minute	Pression mm. Hg.	Amplitude de pulsation	Observations
Normal	122	140-156	6 mm.	
2 h. 30	118	140-160	6 mm. 5	injection de 1 gr. 20 dans 50 cc. sérum.
2 40	120	139-158	6 mm.	
2 55	124	137-158	6 mm.	
3 10	126	140 154	5 mm. 5	
3 20	123	140-155	6 mm.	
3 30	110	145-170	6 mm. 5	injection de 2 gr. 40 dans 100 cc. sérum.
3 35	98	150-170	7 mm.	
3 40	115	146-166	6 mm. 5	
3 50	116	146-160	6 mm.	
4 10	120	140-158	6 mm.	
4 25	112	146-168	6 mm. 5	injection de 2 gr. 40 dans 100 cc.
4 30	110	148-170	6 mm. 5	
4 45	118	140-154	5 mm. 5	
5 10	125	136-150	5 mm. 5	
5 40	120	136-150	6 mm. 5	

§ II. — **Méthylglycocolle** (sarcosine).

Schultzen (1), en 1872, a prétendu que lorsqu'on ajoutait à la ration alimentaire d'un chien une certaine quantité de sarcosine l'urée et l'acide urique disparaissaient complètement de son urine et qu'il se formait en leurs lieu et place les deux corps suivants :



Le premier peut être considéré comme une urée dans laquelle le méthyle et l'acide acétique sont substitués ou comme une sarcosine avec un radical acide carbamique à l'azote.

Le second est l'acide sulfonique de la sarcosine. Chez les poules dont les échanges nutritifs s'effectuent de telle façon que les produits de décomposition des substances

(1) *Zeitsch. f. Physiol. Chem.*, I. 27.

azotées apparaissent dans l'urine sous forme d'acide urique, il y a eu disparition de cet acide d'après les données de Schultzen. De sorte que l'on serait en état d'influencer les échanges nutritifs, par l'ingestion d'une substance inoffensive et ceci de telle façon qu'il y ait disparition d'une substance dont la formation continue et le dépôt provoquent une affection aussi grave que la goutte. Malheureusement les recherches de Baumann et Mering, confirmées plus tard par Salkowski, contredisent les affirmations de Schultzen ; en effet, ces auteurs ont montré qu'après ingestion de sarcosine, il n'y a pas production d'acide méthylhydantoïdique comme l'a prétendu Schultzen, mais que, par contre, la sarcosine traverse l'organisme sans avoir subi de transformation et les auteurs ne purent atteindre le but poursuivi par Schultzen ni chez les chiens ni chez les poules.

Il est à l'heure actuelle prouvé que la sarcosine passe inaltérée en grande partie dans l'économie (1), et s'élimine par l'urine. Cependant Schultz (2) admet que la sarcosine s'élimine également en petite quantité, comme la taurine et l'acide amino-benzoïque à l'état d'acides uraminés et à l'état d'anhydride.

Enfin H. Dakin (3) prétend qu'elle peut également s'oxyder dans l'organisme et s'éliminer à l'état d'acide glyoxylique.

Ces diverses opinions appuyées sur des dosages difficiles à réaliser sont intéressantes à considérer au point de vue

(1) *Berichte der Deutsch. Chem. Gesel.*, VIII, 584.
(2) *Wirchows Archiv*, LVIII, 461.
(3) *Journal of biolog. Chemie*, I, 271, 1906.

biologique, mais il n'en est pas moins vrai que la majeure partie de la sarcosine passe inaltérée dans la plupart des cas, comme l'ont démontré Baumann et Mering, ce qui concorde, du reste, avec le peu d'activité pharmacodynamique de ce corps.

L'injection intra-veineuse de ce composé ne provoque aucun phénomène marqué. On a pu en injecter 5 grammes à un chien de 8 kgr. 500, il parut simplement un peu déprimé, se mit à uriner abondamment pendant les premières heures qui suivirent l'injection. Le lendemain, son état était normal : urine 1.600 centimètres cubes, urée 6 gr. 98, azote de l'urée 2 gr. 21, azote total 4 gr. 80.

Chez la grenouille, après injection de 6 centigrammes de sarcosine en deux fois dans les sacs lymphatiques dorsaux nous n'avons pu constater aucun phénomène marqué du côté du cœur, en employant le cardiographe de Verdin-Vibert, après ouverture du thorax et mise à nu du cœur.

C'est seulement un quart d'heure après la deuxième injection qu'on put voir se produire une augmentation légère de l'amplitude des contractions avec une légère accélération, 42 pulsations par minute au lieu de 35 à l'état normal.

Surveillé pendant trois heures, le cœur ne changea pas de rythme et la courbe resta sensiblement la même, avec cependant, vers la fin une tendance au plateau. Le lendemain, la grenouille conservée dans un cristallisoir était en bon état, le cœur était cependant ralenti, mais il se vidait bien : étant donné le traumatisme subi par l'animal, on peut conclure à une action nulle sur l'appareil circulatoire.

Chez le chien, l'injection intraveineuse d'une solution aqueuse de sarcosine à 2 gr. 50 p. 100 détermine des phé-

nomènes plus marqués, comme le montre l'expérience suivante :

Expérience II

Chien, 8 kilogrammes, chloralosé ; pression sanguine prise dans la fémorale avec le kymographion de Ludwig. Injection d'une solution aqueuse de 2 gr. 50 p. 100 de sarcosine dans la veine saphène.

Heures	Pulsations par minute	Pression en mm. Hg.	Amplitude des Pulsations	Respiration par minute	Observations
			mm.		
Normal	122	140-156	5,5	12	
1 50	104	164-170	6,5	10	injection 1 gr. 25, légère accélération, chute de pression à 120, puis réascension, augmentation d'énergie et ralentissement.
2	110	144-163	6	10	diminution progressive de l'énergie et de la pression.
2 10	117	140-160	6	10	
2 20	120	140-160	5,5	11	
2 25	96	150-180	7	14	injection 2 gr. 50, mêmes phénomènes plus accentués.
2 30	104	154-174	6	17	urine, contractions intestinales.
2 40	112	150-168	5,5	13	
3	115	140-160	5,5	13	
3 10	125	130-148	4,5	10	accélération, chûte de pression, diminution d'énergie.
3 20	138	134-144	4,5	10	urine.
3 50	142	130-144	4,5	10	
4	98	154-178	6,5	12	injection, 2 gr. 50, mêmes phénomènes.
4 05	112	138-164	5	10	
4 20	125	128-146	4,5	13	
4 50	126	124-140	4	10	urine.

Nous voyons donc qu'à la suite de l'injection, probablement par suite d'une action locale légèrement irritante, il se produit une diminution d'énergie des contractions cardiaques qui s'accélèrent en même temps que la pression s'abaisse passagèrement ; puis on voit les contractions se ralentir, augmenter considérablement d'énergie et la tension sanguine moyenne s'élève pendant un certain temps ; puis, peu à peu, l'amplitude des contractions diminue régulièrement, en même temps que la tension redescend à la normale et même s'abaisse légèrement au-dessous.

Sous l'influence d'une nouvelle dose, on voit se reproduire les mêmes phénomènes, seulement, au fur et à mesure de l'accumulation des doses successives, on constate que la tension sanguine s'abaisse, ultérieurement, d'une façon plus prononcée, sans cependant que cette hypotension soit fort marquée

L'animal ne semble pas être fortement impressienné par cette dose de 6 gr. 25, et le seul phénomène intéressant à constater est la diurèse abondante qui se produit.

Les modifications cardio-vasculaires que nous avons pu constater ne sont pas assez importantes pour pouvoir nous permettre d'expliquer ce phénomène. Y a-t-il une action excitante sur l'epithélium rénal lors de l'élimination du produit? ou s'agit-il simplement d'une action due à la concentration de notre solution (25 p. 100)? Il ne nous est pas possible de tirer des conclusions de nos expériences qui gagneraient à être reprises, en administrant la sarcosine par voie gastrique, mais que nous n'avons pu continuer faute de produit.

§ III. — **Ethylglycocolle.**

Nous avons pu nous procurer assez facilement du chlorhydrate d'éthylglycocolle, produit de synthèse, dont nous avons vérifié soigneusement la pureté et le point de décomposition. Il se présentait du reste sous forme d'aiguilles cristallines bien nettes, facilement solubles dans l'eau, de saveur légèrement sucrée.

Jusqu'ici ce corps n'avait pas été étudié au point de vue physiologique. Il est comme les précédents, doué d'une toxicité presque nulle, mais il paraît avoir une action beaucoup plus intense sur l'appareil circulatoire et ses propriétés diurétiques sont beaucoup plus intenses que celles du méthylglycocolle ou sarcosine.

Il a été administré à des lapins et à des cobayes jusqu'à la dose de 1 gramme par kilogramme, soit par voie gastrique, soit par injection intrapéritonéale sans déterminer aucun phénomène marqué : chez les animaux à sang froid il ne fait également apparaître aucun phénomène bien net si non de la parésie, et la mort au bout de quarante-huit à cinquante-deux heures, mais seulement avec des doses très fortes : 8-10 centigrammes pour une grenouille de 25-30 grammes.

Son action sur l'appareil circulatoire a été étudiée sur la grenouille et chez les animaux à sang chaud.

Pour avoir des effets nets avec la première, il faut opérer avec des doses élevées et injecter d'emblée 4 à 6 centigrammes.

On observe alors, au bout de quelque temps, une augmentation très nette d'énergie comme on peut le voir sur le tracé ci-joint. La systole est brusque, la diastole se fait normalement.

Cette augmentation de l'énergie se maintient jusqu'à la fin de l'intoxication, et les modifications de la courbe se montrent presque uniquement sur la portion diastolique. On voit d'abord cette diastole se ralentir légèrement et avoir tendance à s'effectuer en deux temps, puis elle se ralentit de plus en plus et ne s'effectue qu'un certain temps après la systole, déterminant ainsi la formation d'un plateau ; puis surviennent des intermittences et finalement l'arrêt du cœur se fait brusquement en *diastole*.

Ce cœur est encore excitable par action d'un courant électrique faible.

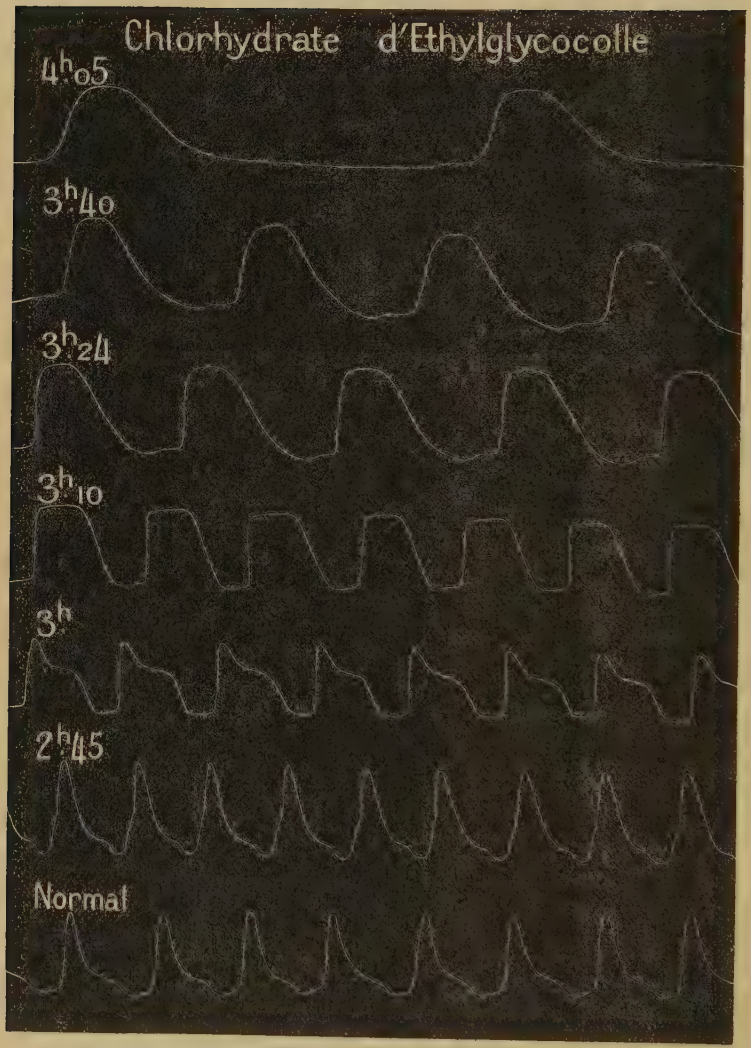
Expérience III.

Grenouille 32 grammes. Cardiographe Verdin-Vibert.

Chlorhydrate d'éthylglycocolle solution 2 centigrammes par centimètre cube.

Lignes	Heures	Nombre de pulsations par minutes	Observations
I	Normal	32	Injection 4 ctgr. à 1 h. 35 et 4 autres ctgr. à 2 h. 25 entre les deux pas de modification.
II	2 h. 45	36	Augmentation d'énergie.
III	3	32	Systole brusque, diastole plus lente tendance à s'effectuer en 2 temps.
IV	3 10	28	Etablissement du plateau, systole, brusque diastole lente à s'effectuer.
V	3 24	20	Plateau, diastole plus lente régulière.
VI	3 40	16	Ralentissement marqué, énergie conservée.
VII	4 05	8	4 heures intermittence de 3 minutes, ralentissement de plus en plus marqué, énergie conservée, systole lente, arrêt brusque définitif à 5 h. 10, cœur en diastole inexcitable.

PLANCHE I


Chlorhydrate d'Ethylglycocolle
4h05
3h40
3h24
3h10
3h
2h45
Normal

Chez le chien, déjà, avec des doses de 1 gramme à 1 gr. 50, on obtient des phénomènes très marqués lorsqu'on opère par voie d'injection intra-veineuse.

Immédiatement après l'injection, on voit survenir une phase tout à fait passagère d'accélération cardiaque avec diminution d'énergie et baisse de la tension sanguine, mais, comme on peut le remarquer sur les tracés ci-joint (Planche III) cette période ne dure que quelques secondes et même ne se produit pas avec des doses faibles, aussi pensons-nous pouvoir l'attribuer à l'action locale de la substance déterminant une impression sur l'endocarde lors qu'elle arrive à son contact pour la première fois.

Quoi qu'il en soit, on voit presque immédiatement se produire des grandes pulsations régulières très énergiques, fortement ralenties, s'accompagnant d'une élévation de la pression sanguine, persistant pendant plusieurs minutes, puis s'affaiblissant lentement et progressivement en même temps que la pression sanguine tend à se rapprocher de la normale. Cette période de stimulation cardiaque dure de trente à quarante minutes, suivant les doses employées.

Il est à remarquer qu'à la suite de ce ralentissement on voit se produire de l'accélération, la pression restant toujours très élevée, puis, cette accélération s'atténue progressivement, en même temps que la pression s'abaisse.

Sous l'influence d'une nouvelle injection on voit se reproduire les mêmes phénomènes et si la pression ne s'est pas abaissée à la normale au moment de cette injection, l'élévation de la pression se montre plus considérable que précédemment, quoique le ralentissement et l'augmentation

de l'énergie des contractions cardiaques, puissent être moins prononcé.

En raison de ces phénomènes, nous attribuerions volontiers cette hypertension en grande partie à une action sur les vaso-moteurs, d'autant plus que sous l'influence de doses répétées on voit se produire une hypotension qui n'est pas en rapport direct avec la diminution de l'énergie cardiaque.

La section et l'excitation des pneumogastriques à la suite de l'injection d'une forte dose de chlorhydrate d'éthylglycocolle déterminent les effets habituels et les appareils modérateurs du cœur ne sont pas touchés.

Les tracés plethysmographiques pris sur le rein avec l'ongomètre de Roy ne nous ont fourni aucune donnée précise sur les modification dans l'irrigation de cet organe et nous ne pouvons en tirer aucune conclusion.

Cependant, de nos expériences, tant sur les animaux à sang froid que sur les animaux à sang chaud, se dégage ce fait que le chlorhydrate d'éthylglycocolle parait agir comme une substance excitante de l'appareil cardio-vasculaire exerçant son action très probablement sur le système nerveux central et déterminant une augmentation passagère de l'énergie myocardique et une excitation des vaso-moteurs.

Nous donnons, à titre documentaire, l'expérience suivante, qui se rapporte aux planches II et III et IV :

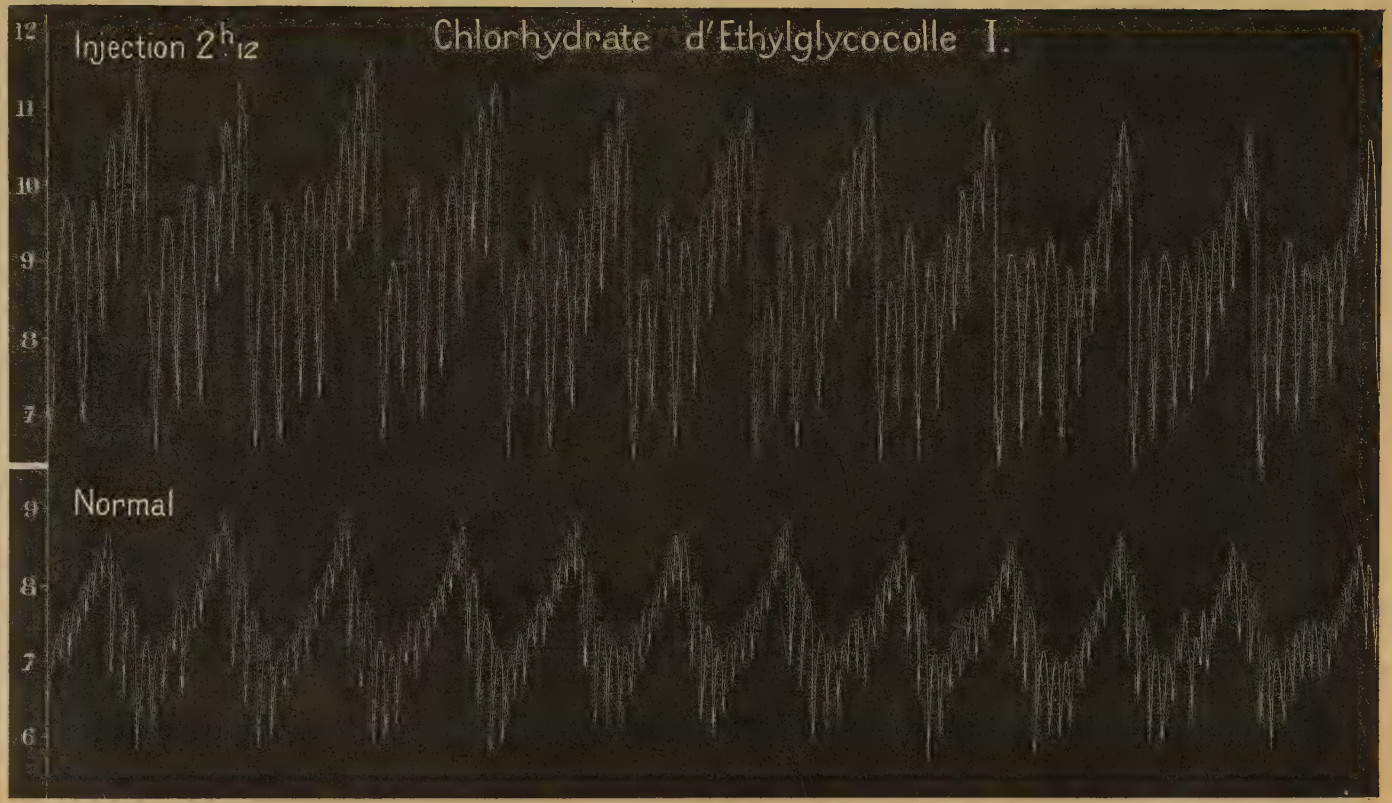

Chlorhydrate d'Ethylglycocolle I.
Injection 2h12
12
11
10
9
8
7
Normal
9
8
7
6

PLANCHE II

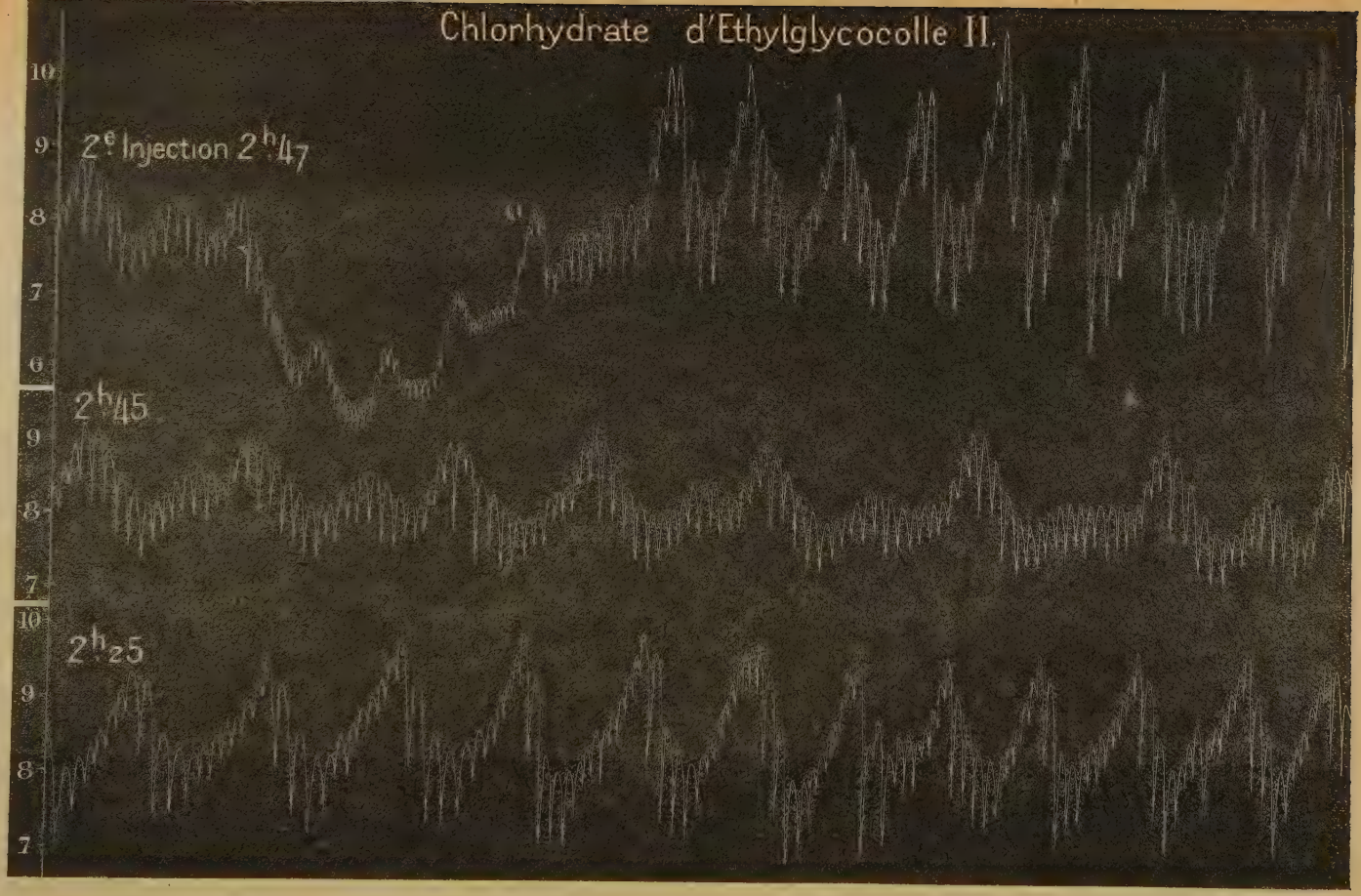

Chlorhydrate d'Ethylglycocolle II.
10
9
8
7
6
2e Injection 2h47
2h45
9
8
7
10
2h25
9
8
7

PLANCHE III

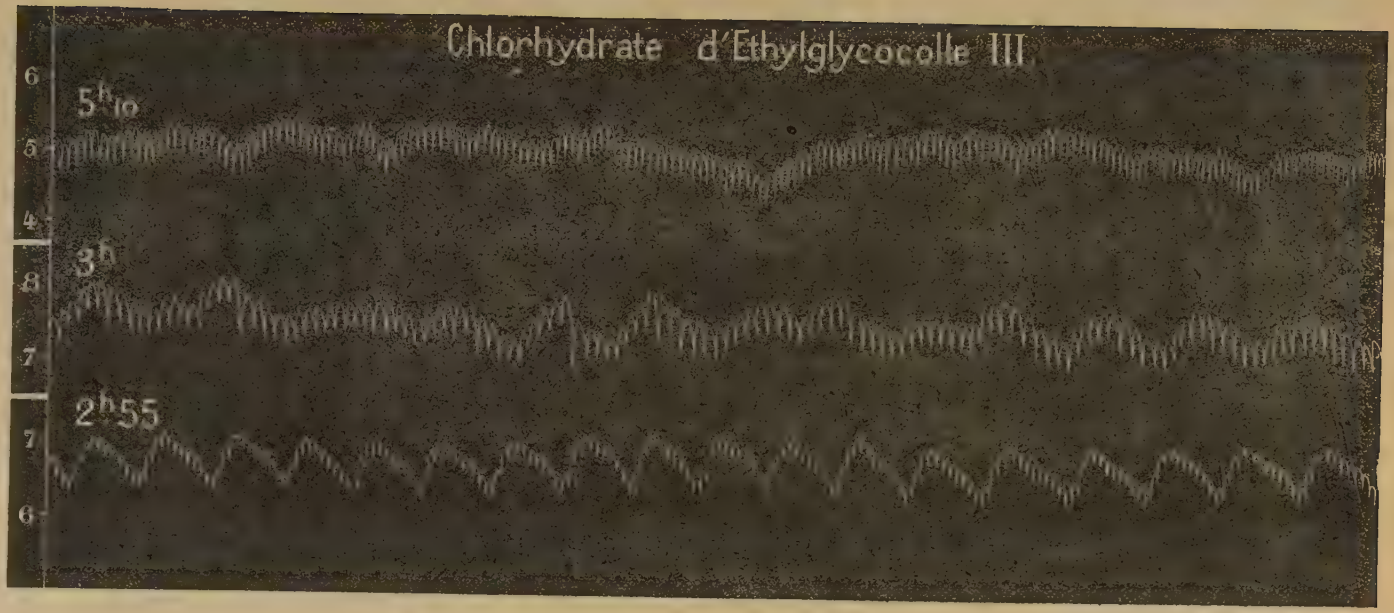


PLANCHE IV

Expérience IV

Chien, 9 kilogrammes, chloralosé. Pression sanguine dans la fémorale prise avec le kymographion de Ludwig.

Injection d'une solution de 2 gr. 50 p. 100 de chlorhydrate d'éthylglycocolle dans la veine saphène.

Vitesse du cylindre : 16 centimètres à la minute.

Heures	Pulsations par minute	Pression en mm. Hg.	Amplitude des pulsations	Respiration par minute	Observations
Normal	128	120-180		12	injection 1 gr. 25.
2 h. 12	64	128-294		10	Légère accélération passagère, puis ralentissement et augmentation considérable d'énergie, augmentation de pression.
2 25	100	136-186		10	Diminution progressive et régulière de l'énergie et de la pression.
2 30	152	130-190		12	
2 45	112	148-180		11	2 h. 40 d'urine.
2 47	96	140-218		15	Injection 2 gr. 50, légère chûte de pression à 104, accélération et diminution passagère d'énergie, puis grandes oscillations avec ralentissement et élévation de la pression comme précédemment.
2 50	193	124-140		18	Respirations accélérées. diminution progressive et régulière d'énergie, baisse de pression.
3	116	134-158		10	Ralentissement, urine.
3 10	120	130-154			La respiration ne marque plus.
3 20	134	118-130			
3 45	90	135-195			Injection 1 gr. 25 mêmes phénomènes moins accentués.
4 16	168	180			Section des pneumogastrique provoque l'accélération et l'augmentation de tension. Urine, 4 h. 20 excitation de pneumogastrique positive.
4 36	144	100-120			Diminution de l'énergie.
4 50	140	100-120			
5 10	164	96-110			
5 25	160	70-124			Oscillations lentes de la pression ; urine.
6	152	80-94			

En dehors de ces modifications circulatoires, le seul fait intéressant à signaler consiste dans l'établissement d'une diurèse abondante à la suite de l'emploi soit en injection intra-veineuse, soit par la voie gastrique, d'une quantité un peu considérable de chlorhydrate d'ethylglycocolle.

Un chien a été maintenu en expérience pendant huit jours et il a reçu pendant cinq jours une dose de chlorhydrate d'éthylglycocolle. L'analyse de l'urine donne les résultats suivants :

Expérience :

Chien, 10 kgr. 500.

Ration alimentaire. { Viande.... 150 grammes. / Pain sec... 300 — / Eau..... 1.500 —

Analyse par jour :

Jours	Volume	Azote de l'urée	Azote total	Urée	Acide phosphorique	Observations
	cc.					
21	800	10,67	11,14	22,9	1,44	Normal.
22	910	8,56	3,36	18	1,75	—
23	845	15,23	16,03	32,7	2,28	4 gr. en ingestion.
24	1.620	9,13	14,32	19,6	2,75	—
25	1.800	9,68	15,40	21	2,10	—
26	1.950	16,82	21.04	33,7	1,97	—
27	1.700	10,50	17,21	22,5	2,25	—
28	1.220	8,23	11,73	17,8	2,10	Rien.

L'urine ne contenait ni albumine, ni aucun autre élément anormal.

Etant donné ce résultat, nous ne voulons pas en tirer

d'autre conclusion que celle qui se dégage naturellement de l'examen de ce tableau et qui est confirmée par toutes nos autres expériences, à savoir que la quantité d'urine excrétée s'élève sous l'influence de l'emploi du chlorhydrate d'éthylglycocolle.

Est-il possible d'interpréter le mécanisme de la diurèse ? D'après ce que nous ont montré nos expériences, il est fort probable que ce mécanisme est double, et que si l'élimination du chlorhydrate d'éthylglycocolle par le rein détermine une excitation des cellules de l'épithélium rénal, les modifications circulatoires et en particulier les phénomènes vasomoteurs qui peuvent se produire sous l'influence de ce composé ne sont point étrangers à l'apparition de ce phénomène.

Il serait intéressant de voir, étant donné son innocuité, quels résultats le chlorhydrate d'éthylglycocolle donnerait chez l'homme comme médicament diurétique.

§ IV. — **Phénylglycocolle.**

L'action pharmacodynamique du phénylglycocolle est connue depuis déjà longtemps et l'on sait depuis 1867 que ce corps, contrairement aux précédents, est fort toxique.

Le fait fut mis en évidence par O. Schulzen et M. Nencki (1), qui avaient voulu rechercher comment cette substance se comporte dans l'économie et surtout sous quel état elle s'élimine. Se basant sur ce fait que la majeure partie de l'azote de glycocolle est éliminée sous forme d'urée, ils pensaient qu'après injection du phénylglycocolle, ils devaient retrouver dans l'urine de la phénylurée.

Les expériences échouèrent à cause de la toxicité du produit, ils ne les poursuivirent pas et se contentèrent de dire que le phénylglycocolle est toxique à doses relativement faibles.

Fritz Rosenfeld (2) a repris dans ces derniers temps ces expériences et il a pu constater que pour un lapin de poids moyen, la dose toxique mortelle minima était de 0 gr. 3. Cette toxicité se manifeste par des phénomènes de dépression nerveuse et de paralysie avec cyanose et

(1) *Hofmeisters Beitrage*, 1901.
(2) *Deutsch Med. Wochensch.*, 1901.

mort par asphyxie, de plus on constate toujours une inflammation aiguë de tous les organes abdominaux et en particulier du foie et du rein. Rosenfeld remarqua, en outre, que les urines étaient sanguinolentes et contenaient toujours une certaine quantité de sucre.

Cette combinaison organique se comporte donc comme les autres dérivés aniliques qui déterminent le plus souvent, comme l'a démontré Brat, de la glycosurie. Elle ne donne pas naissance à de l'urée par dédoublement dans l'économie, mais s'élimine en grande partie à l'état de dérivé sulfo-conjugué.

Le phénylglycocolle peut donc se rapprocher, au point de vue de sa non-transformation en urée des corps précédents le méthylglycocolle, et l'éthylglycocole mais il s'en écarte essentiellement en raison de la présence du groupement phényl dans sa molécule qui lui confère une toxicité analogue à celle qu'il donne à la phénylurée.

L'importance du groupement phényl dans des semblables combinaisons avait déjà été mis en lumière par Ubaldi (1).

(1) *Ann. der Chem. und Pharmacol*, XIV, 125.

§ V. — Leucine.

Il existe deux sortes de leucine, l'une inactive, obtenue par synthèse, et d'autres actives, obtenues biologiquement.

Wohlgemuth a montré qu'elles étaient toutes utilisées de la même façon, brûlées dans l'économie et éliminées à l'état d'urée. Plus récemment, Abderhalden et Samuely (1) ont confirmé ces résultats et montré que les chiens à la suite d'injection de leucine n'éliminent par l'urine que des traces de ces corps et qu'il pouvait être considéré comme un véritable aliment azoté utilisé par l'organisme. Arthus dans ces éléments de physiologie cite le cas d'un chien qui utilisait de 85-100 p. 100 de la leucine ingérée et l'éliminait à l'état d'urée.

Cette désamidation de la leucine s'opère presque en totalité dans le foie, comme l'ont montré les expériences de circulation artificielle d'un certain nombre d'auteurs et en particulier de Lang (2), qui vient de reprendre cette question pour un certain nombre de corps de cette série.

Etant donnée la façon de se comporter de ce corps dans l'organisme et sa destruction rapide au contact du foie, il était à prévoir que son activité pharmacodynamique serait nulle ou presque nulle, en effet tous les auteurs s'accordent pour lui attribuer une toxicité très faible.

(1) *Zeits für Physiol. Chemie*, XLVII, 346-353, 1906.
(2) *Hofmeisters Beitrage*, V, 321

Nous avons cependant voulu constater son action sur l'appareil circulatoire, et nous avons pu voir que les injections d'une quantité un peu considérable de leucine étaient toujours suivies d'une accélération des battements cardiaques qui diminuent proportionnellement d'énergie et d'une augmentation légère de la pression sanguine ; en même temps les mouvements respiratoires deviennent plus amples et s'accélèrent.

Ces divers phénomènes persistent pendant un temps variable, suivant la dose ingérée, puis à l'élévation de la pression sanguine. on voit succéder une chute légère qui se montre en même temps que l'accélération cardiaque et respiratoire, si la dose a été suffisante.

Cet ensemble de phénomènes tend à faire admettre pour interpréter cette action une influence de la leucine sur le système nerveux central, mais étant donné les difficultés d'appréciation, nous donnons notre opinion comme telle et non comme un fait démontré.

Voici du reste un exemple qui peut servir de type :

Expérience

Chien, 6 kilogrammes, chloralosé, pression sanguine prise dans la fémorale avec le kymographion de Ludwig. Injection d'une solution aqueuse de 2 gr. 50 de leucine p. 100 dans la veine saphène.

Heures	Pulsations par minute	Pression en mm. Hg.	Amplitude des pulsations	Respiration	Observations
Normal	132	94-112	4	12	
2 h. 35	140	104-120	4	14	Injection 1 gr. 25.
2 50	132	96-116	4,5	12	
3	132	98-122	4,6	8	Injection 2 gr. 57.
3 05	108	100-120	5,5	8	
3 10	184	94-120	3	12	Grandes respirations, accélérations cardiaque.
3 20	188	106-130	2,5	16	Respiration plus ample.
3 30	192	120-138	2,5	20	Augmentation de tension.
3 40	192	72-90	2	12	Chûte de tension, respiration irrégulière.
3 50	248	72-82	1,5	20	
4	230	72-84	5,1	18	
4 30	210	72-80	5,1	17	

L'animal se rétablit.

§ VI. — Acide aspartique.

Nous n'avons pas expérimenté avec l'alanine n'ayant eu que tardivement une quantité suffisante de produit convenablement purifié, mais nous avons essayé l'acide aspartique qui s'éloigne légèrement des corps precédents par la présence dans sa molécule de deux groupements acides.

Cette différence ne peut pas influencer sur son mode de se comporter dans l'économie et Salkowsky a reconnu que la majeure partie de cet acide ingéré était éliminé à l'état d'urée après désamidation.

Ce fait avait déjà été constaté chez le chien par Knieri (1), mais il avait été nié depuis et l'on avait émis l'opinion que l'acide aspartique s'éliminait à l'état d'acide uramido-succinique.

Stollte (2) a montré que l'acide aspartique, comme du reste l'acide glutamique se conduisait après injection intraveineuse absolument comme les autres acides monoaminés, monobasiques, avec cette seule différence qu'ils étaient moins facilement dédoublés et que, dans certains cas, avec des doses fortes on en retrouvait une partie intacte dans l'urine.

(1) *Zeits f. physiol. Chemie*, XLII, 207-212, 1904.
(2) *Hofmeisters Beitrage*, V, 15.

Nous avons pu constater, comme on pourra le voir par l'expérience suivante, que l'acide aspartique injecté par voie intraveineuse déterminait les phénomènes analogues, mais beaucoup moins nets que ceux observés à la suite de l'injection de leucine.

Le peu de solubilité de l'acide aspartique rend, du reste, son expérimentation difficile et nous nous contenterons de donner cette simple indication :

Expérience VI

Chien, 6 kilos, chloralosé. Pression sanguine dans la fémorale avec le kymographion de Ludwig. Injection d'une solution aqueuse d'acide aspartique à 1 gr. 50 p. 100 dans la vessie saphène.

Heures	Pulsations par minute	Pression en mm. Hg.	Amplitude des pulsations	Respiration	Observations
			mm.		
Normal	160	100-116	4,5	16	
2 h. 35	148	100-118	4	16	Injection 0 gr. 75.
2 45	156	106-122	5	18	
2 50	140	96-118	6	16	Injection 1 gr. 50.
3 10	134	120-140	5,5	12	Respirations amples.
3 30	164	114-132	4	16	Diminution de l'énergie.
3 40	144	132-146	5	26	Injection 1 gr. 50, respiration accélérée.
3 55	160	106-120	3,5	20	Diminution de l'énergie.
4 10	160	90-110	3	24	Baisse de pression.
4 40	160	80-114	3	20	
5	156	78-116	3	18	
5 15	152	78-116	3,5	16	

Le lendemain l'animal se rétablit.

CONCLUSIONS

Les divers acides aminés, produits normaux de la désintégration de nos aliments dans l'intestin et absorbés comme tels, sont dénués d'activité toxique et ne possèdent qu'une action pharmacodynamique très atténuée, nulle même, pour certains d'entre eux.

Le méthylglycocolle et l'éthyglycocolle possèdent une action excitante sur l'appareil circulatoire, et sont doués de propriétés diurétiques ; ils sont peu ou pas dédoublés dans l'économie.

Le phénylglycolle se rapproche par son action des combinaisons d'aniline et est fortement toxique ; il s'écarte absolument des corps de cette série.

La leucine et l'acide aspartique ne possèdent qu'une action faible et passagère sur la circulation lorsqu'ils sont introduits dans l'organisme par voie d'injection intraveineuse.

Vu : Le Président de la Thèse,
G. POUCHET.

Vu : Le Doyen,
M. DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

IMPRIMERIE F. DEVERDUN, BUZANÇAIS (INDRE)